

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

290

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ETAT)

PAR

Pierre ZLATOFF

Né le 26 Mars 1917, à Orléans (Loiret).

30 JUIN 1943

Présentée et soutenue publiquement le.....19.

L'ACTION DES RAYONS X
SUR LE MILIEU INTÉRIEUR

Président : M. BÉNARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1943

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **ZLATOFF.**

Prénom : **Pierre.**

Date de Soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

ZLATOFF (Pierre). — L'action des Rayons X sur le milieu intérieur. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

ZLATOFF (Pierre). — L'action des Rayons X sur le milieu intérieur. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

ZLATOFF (Pierre). — L'action des Rayons X sur le milieu intérieur. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

ZLATOFF (Pierre). — L'action des Rayons X sur le milieu intérieur. — Paris, Imp. R. Foulon, 1943, in-8°, 43 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1943, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1943

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre ZLATOFF

Né le 26 Mars 1917, à Orléans (Loiret).

Présentée et soutenue publiquement le.....19.

**L'ACTION DES RAYONS X
SUR LE MILIEU INTÉRIEUR**

Président : M. BÉNARD, Professeur.

**PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1943**

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	DUVOIR
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LIAN.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance....	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants.....	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	MONDOR.
	OUENU.
	BROCQ.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BARIETY	Pathologie médicale.	LACOMME	Obstétrique.
BERNARD (Etien.)	Pathologie médicale.	LANTUEJOUL	Obstétrique.
BESANÇON Justin.	Hydrologie.	LAVIER	Parasitologie.
BONNET	Bactériologie.	LELONG	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BROUET	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
CACHERA	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DELAY	Pathologie médicale.	N... ..	Pathologie chirurgicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	RENARD	Ophtalmologie.
DESOILLE	Médecine légale.	RICHET	Physiologie.
DIGONNET	Obstétrique.	N... ..	Pathologie chirurgicale.
DOGNON	Physique.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SOULIE	Pathologie médicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.
GALLIARD	Parasitologie.	TURPIN	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.		
DE GENNES	Pathologie médicale.		

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
CHAILLEY-BERT .	Physiologie.	LE LORIER	Obstétrique.
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE .	Parasitologie.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	PIEDELIEVRE	Médecine légale.
		VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS
DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.
BRULE	
CHEVALLIER ..	
LAROCHE Guy ..	
MOREAU	
SEZARY	

MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale.
GATELLIER	
DE GAUDART ..	
D'ALLAINES ..	
MOULONGUET ..	
MOURE	

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N...	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MES SŒURS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BENARD

Professeur de Pathologie Expérimentale

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse
et qui nous a réservé un accueil si
bienveillant.*

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR O. RENIE

Médecin de Dispensaires de Seine-et-Oise

Médecin Chef des A. V. R. de l'Hôpital d'Eaubonne

*Qui, par les conseils qu'elle a bien
voulu me donner, mérite toute ma
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAGNIEN

Assistant O. R. L. des Hôpitaux de Paris

Médecin Chef d'O. R. L. de l'Hôpital d'Eaubonne

*Auprès de qui j'ai beaucoup ap-
pris. Respectueux hommages.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR CUNEO

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARVIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoullet

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEANNIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAIGNEL-LAVASTINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR VELTER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FEY

MONSIEUR LE DOCTEUR HALBRON

CHAPITRE PREMIER.

INTRODUCTION

Sans doute l'action directe des rayons X sur les cellules de l'organisme est-elle de la plus grande importance pour expliquer leur action thérapeutique, par exemple dans les cas des tumeurs malignes. On sait que cette action semble porter sur le noyau de la cellule, et il semble que ce sont surtout les fonctions de la chromatine qui se trouvent atteintes : sur la cellule au repos il est possible par certaines doses de rayons X de tuer le noyau en laissant le protoplasme intact; et sur la cellule en voie de division, on sait que les rayons X sont capables d'arrêter le processus et de faire apparaître des lésions chromosomiques.

Mais les rayons X modifient en outre le milieu intérieur et ce mode d'action qui n'a été l'objet d'études systématiques qu'à une époque assez récente est capable d'expliquer certaines actions générales. Peut-être même conditionne-t-il une action directe sur les cellules. D'autre part, l'action des rayons X sera elle-même très diverse selon l'état du milieu intérieur. Tels sont les différents aspects de la question que nous voudrions évoquer dans cet exposé.

Nous rappellerons d'abord les données cliniques du problème en insistant sur « le mal des rayons ». Nous analyserons ensuite les diverses actions générales des

rayons X. Nous examinerons dans quelle mesure elles peuvent être expliquées par l'étude des actions physico-chimiques des rayons X. Enfin nous montreront de quelle manière une modification du milieu intérieur est capable de modifier l'action des rayons X.

L'étude de l'action générale des rayons X rencontre des difficultés particulières : non seulement il existe des difficultés d'investigations, mais aussi devant un fait clinique ou histologique, il est quelquefois difficile de l'interpréter : il ne s'agit pas seulement en effet de faire la preuve d'une modification dans le milieu intérieur, encore faut-il savoir si elle résulte bien d'une action des rayons X sur ce milieu, ou si au contraire elle ne résulte pas uniquement de l'atteinte cellulaire : en effet, il suffit que le métabolisme cellulaire soit modifié pour que la composition du milieu intérieur soit elle-même modifiée; les cellules atteintes, voire détruites par l'irradiation, déversent sans doute dans les humeurs des produits anormaux : il est donc très difficile de savoir si telle ou telle modification générale est le fait d'une action directe sur le milieu intérieur, ou la conséquence des lésions cellulaires; il paraît bien vraisemblable d'ailleurs que ces deux facteurs existent et que leurs effets se combinent. C'est parce que l'importance relative de deux facteurs (action cellulaire et action humorale) varie selon les conditions expérimentales (intensité d'irradiation, durée, étendue, localisation...) que les divers auteurs ne sont pas toujours d'accord sur la nature même des modifications générales observées.

Mais quelle que soit la part respective de ces deux facteurs, ce qui nous importe ici c'est l'existence même et le rôle de ces modifications générales.

CHAPITRE II.

L'ACTION GENERALE DES RAYONS X EN CLINIQUE

Quel que soit son mécanisme, l'action générale des rayons X ne fait aucun doute. C'est sur cette réalité clinique qu'il convient tout d'abord d'insister.

Tous les cliniciens ont eu l'occasion d'observer le « mal des rayons » sous la forme aiguë : un malade a été soumis à une dose massive de rayons X et dans les heures ou les jours qui suivent il est pris de toute une série de troubles généraux.

Dans les cas légers, il s'agit simplement de nausées, d'anorexie, parfois de quelques vomissements.

Dans les cas plus complets on observe des vomissements, de la céphalée, de la tachycardie; la pression artérielle est abaissée.

Les formes graves sont caractérisées par l'importance des troubles digestifs, vomissements, diarrhée, tenesme, et peuvent aboutir parfois à la mort.

Il existe enfin des formes chroniques qui s'installent à l'occasion d'irradiations répétées; le malade maigrit, il est asthénique, des numérations successives montrent une diminution progressive des globules rouges. Et il est quelquefois difficile de savoir s'il s'agit de manifestations attribuables à la maladie causale, cancer digestif par exemple ou s'il faut les rapporter à une action générale des rayons X.

Les circonstances étiologiques de ce « mal des rayons » sont assez capricieuses. Cependant, l'irradiation de certaines régions lui donne naissance plus fréquemment : c'est ainsi que l'irradiation de la région abdominale est suivie beaucoup plus souvent de telles manifestations générales qu'une irradiation du thorax, de la tête ou des extrémités. D'autre part, il est certain que les doses massives donnent lieu plus aisément à ces malaises que les doses faibles. D'ailleurs, depuis que l'on tend à fractionner les doses en radiothérapie, le mal des rayons se fait plus rare, du moins sous ses formes aiguës, car ses formes chroniques ne paraissent guère en régression.

Quant au mécanisme pathogénique, certains auteurs se sont demandé si les rayons X étaient réellement la cause de ces manifestations : les uns ont envisagé la charge statique, les autres la production de gaz nitreux dans l'appareillage de haute tension (WINTZ, MALLET et COLIEZ); il semble que le plus souvent il n'en soit rien et que ce sont bien les rayons X qui provoquent ces manifestations. Il s'agirait alors d'une véritable auto-intoxication par les produits de désintégration cellulaire.

Cette hypothèse qui semble ici nécessaire pour expliquer les manifestations d'apparence toxique observées chez l'homme rejoignent des conceptions déjà anciennes sur les actions indirectes des radiations en général et qui ne semblent pas avoir jusqu'ici reçu de confirmation expérimentale décisive.

Cependant, avant d'exposer et de discuter ces hypothèses, nous devons analyser les diverses modifications du sang que l'on peut observer sous l'influence des rayons X.

CHAPITRE III.

MODIFICATIONS DES ELEMENTS

FIGURES DU SANG

Les modifications sanguines apportent un témoignage facile à constater de cette action générale des rayons X.

On sait que les radiologistes et le personnel médical d'un service de radiologie présentent quelquefois des altérations sanguines caractéristiques et c'est une règle de surveiller la formule sanguine chez ces personnes. Fréquemment on pourra constater une diminution du nombre des globules rouges; plus caractéristique encore est la leucopénie avec diminution importante des polynucléaires neutrophiles. C'est ainsi que l'on peut voir s'abaisser les leucocytes à 4 ou 5.000 avec seulement 50 pour cent ou moins même de neutrophiles (AUBERTIN). Il est intéressant de noter que l'on peut observer un certain degré d'éosinophilie.

Tels sont les cas légers, mais on peut observer de véritables complications sous forme d'anémie grave ou de leucémies.

Chez les malades soumis à un traitement radiothérapique, on sait que les modifications sanguines se présentent sous un autre aspect : à la suite d'une irradiation unique ou d'une suite d'irradiations on voit diminuer rapidement les globules rouges; cette chute atteint son point le plus bas trois ou quatre jours après l'irra-

diation; puis le nombre des globules rouges revient lentement à sa valeur primitive. Lorsque la dose est forte on peut observer des anomalies dans la constitution des globules rouges qui se manifestent par de l'anisocytose, de la poïkilocytose et de la polychromatophilie. Ces modifications dans le nombre et la constitution des hématies sont plus nettes lorsque l'irradiation a frappé un centre hémopoïétique.

Mais le nombre des globules blancs paraît être le témoin le plus sensible de l'action générale des rayons X : la leucopénie est le signal d'alarme qui, au cours d'un traitement radiothérapique, indique que l'état général commence à être touché. La diminution ne porte pas également sur toutes les formes; ce sont les myéloblastes qui disparaissent le plus facilement ainsi que les lymphoblastes. Les neutrophiles sont relativement moins diminués et pendant un ou deux jours on peut noter une légère ascension de leur taux relatif.

Cette leucopénie ne résulte pas d'une destruction des globules blancs, mais d'une atteinte des organes leucopoïétiques. Il est facile de constater en effet que les doses qui sont capables de faire baisser les leucocytes du lapin atteignent en fait les centres leucopoïétiques de l'animal et se montrent par contre incapables d'altérer le moins du monde les leucocytes *in vitro*.

Enfin les thrombocytes sont aussi intéressés par l'action des rayons X et l'on connaît la thrombopénie qu'ils peuvent réaliser (LACASSAGNE et FERROUX).

Ainsi dans l'ensemble les principales modifications de la formule sanguine portent sur les globules blancs et il faut noter en conclusion de ce chapitre l'importance de la leucopénie comme signe d'alarme au cours des traitements radiothérapiques.

CHAPITRE IV.

MODIFICATIONS DU PLASMA SANGUIN

Il faut tout d'abord insister sur les troubles de la coagulation.

Les doses faibles et moyennes agissent en accélérant la vitesse de coagulation du sang. Cette action est même utilisée en thérapeutique. Si l'on applique des doses de l'ordre de 100 R absolus sur une région richement vascularisée on assiste à une diminution considérable du temps de coagulation.

On a cherché la cause de cette action, on s'est demandé s'il s'agissait d'une excitation du système réticulo-endothélial, ou bien de l'action secondaire par des produits de désintégration tissulaire. Il semble qu'il n'en soit rien, et qu'il s'agisse ici d'une action directe des rayons X sur le sang.

On peut en effet observer le même raccourcissement du temps de coagulation sur le sang irradié *in vitro* (HERZFELD et SCHINZ, FEISSLY). On discute le mécanisme physico-chimique du phénomène (HERTZFELD, HIRSCHFELD et KLINGER) : il s'agit peut-être de l'action de polypeptides et d'ions calcium libérés par la protéolyse du plasma. On sait que le calcium et les polypeptides favorisent en effet la coagulation.

Notons qu'à la suite de fortes irradiations de l'organisme on peut observer au contraire un allongement du

temps de coagulation qui relève d'un tout autre mécanisme.

Mais les modifications du sang, sous l'influence des rayons X, sont encore plus générales. C'est ainsi qu'à la suite de fortes irradiations, on observe des modifications traduisant la dilution du sang, comme si une certaine quantité du liquide intersticiel avait fait irruption dans la circulation; on note en effet une diminution de l'indice de réfraction global et de la teneur en résidu sec du sang.

Il y a diminution de la teneur en matières minérales, notamment en chlorure de sodium, qui est à rapprocher de l'accroissement de l'élimination rénale de ces substances. Mais le sort des différents cations n'est pas le même, et ces différences pourraient s'expliquer par des modifications de perméabilité.

La tension superficielle du plasma ou du sérum subit des variations de sens divers. En règle, il s'agit d'une diminution et l'on observe semblable variation après irradiation du sang *in vitro* (WELS).

L'équilibre acide-base est modifié après une irradiation aux rayons X (MARTIN et ALDRICH, MAHNERT et ZACHERL). Des expériences sur l'animal et des constatations chez l'homme ont montré que des acides libres apparaissent dans le sang qui sont éliminés par les reins.

Il y aurait augmentation d'acétone et d'acide bêta-oxybutyrique dans le sang, surtout après irradiation d'organes richement irrigués. On pourrait même obtenir chez un animal neuf par la simple injection de sérum provenant d'un animal irradié, une perturbation du métabolisme des lipides et notamment un certain degré d'acétonémie.

On observe un abaissement de la réserve alcaline et du pH (REDING). Cet abaissement du pH serait d'autant plus marqué que la tumeur irradiée est plus sensible à l'action des rayons X. Il pourrait donc s'agir non d'une

action directe sur le milieu intérieur, mais d'une action indirecte.

DUSTIN, PITON et ROCMANS ont suivi l'évolution du pH sanguin à la suite d'une forte irradiation chez le cobaye : ils voient en effet une certaine acidose s'installer de la deuxième à la dix-huitième heure : il y aurait ensuite une légère alcalose.

Ces différentes modifications sanguines posent de façons diverses la question de l'action directe des rayons X. On a voulu accorder un rôle important à cette action directe : dans la radiothérapie des tumeurs malignes notamment les rayons X agiraient en modifiant l'équilibre entre le plasma et la cellule cancéreuse (REDING).

CHAPITRE V

ACTION INDIRECTE DES RAYONS X SUR LES TUMEURS

On n'a pas manqué de remarquer que les modifications humorales déterminées par l'irradiation d'une tumeur sont fréquemment opposées à celles qui caractérisent l'évolution de la tumeur. C'est ainsi que l'on peut schématiquement opposer l'abaissement de la tension superficielle du sérum, l'ascension des principaux points iso-électriques, l'augmentation au moins apparente du pH sanguin, l'augmentation du taux de potassium et l'abaissement de celui du calcium que l'on observe chez le malade atteint d'un cancer aux variations de sens opposé que l'on observe au cours de l'irradiation de cette tumeur.

Mais le meilleur argument en faveur de l'action indirecte des rayons sur les tumeurs vient du fait suivant : les tumeurs qui sont facilement modifiées par les rayons lorsqu'elles se trouvent dans l'organisme se montrent complètement insensibles quand elles sont irradiées « *in vitro* ». Le fait a été constaté pour la première fois par Russ en 1913. Il a été confirmé depuis par de nombreux auteurs.

Même il est nécessaire, pour que la lésion se manifeste, que l'interaction entre l'organisme et la tumeur soit prolongée quelque temps : c'est ainsi que si l'on

transplante une tumeur aussitôt après l'irradiation, elle se montre réfractaire à l'action des rayons (LACASSAGNE, LEVATIDI et GALLOWAY). Dans les expériences de greffe tout semble se passer comme si la lésion primitive atteignait uniquement le liquide nourricier, bien que les modifications apparaissent principalement sur les cellules tumorales.

Quant au mécanisme même de cette action indirecte sur les tumeurs, deux sortes d'hypothèses se sont fait jour : cette action pourrait se faire par l'intermédiaire du sang ou du tissu conjonctif.

Dans certaines expériences, le rôle du sang paraît démontré : FRAENKEL et NITSNIEWITSCH, opérant sur des chiennes atteintes de tumeurs vaginales, intercalent sur une veine jugulaire une canule de verre et font porter sur le sang qui passe dans cette canule une dose érythème alors que les tissus sont protégés.

L'expérience de JOLLY plaide dans le même sens : cet expérimentateur travaille sur le ganglion lymphatique du creux poplité du lapin : ce ganglion est normalement très sensible aux rayons X, mais lorsque son pédicule vascularisé est lié, il est devenu insensible. D'autres faits encore peuvent être interprétés dans le même sens : c'est le cas où un animal étant porteur de tumeurs multiples : une seule est irradiée et toutes sont atteintes (JAMAMOTO). Ou encore on peut irradier un organe richement vasculaire comme le foie et c'est ainsi que SAMSSONOV fait disparaître des sarcomes et des épithéliomas qui ont été greffés à des rats.

Il existe par contre des faits négatifs. Ce même résultat n'a pu être retrouvé sur la souris par FISCHER-WASELS et HOLFELDER.

Des expériences de circulation croisée ont été réalisées par FERROUX, GAYET et JOLLY : le chien qui est atteint d'une tumeur reçoit le sang du chien qui est irradié, mais les recherches de ces auteurs se sont montrées négatives.

Cette action indirecte sur les tumeurs existerait cependant pour certains auteurs et l'on se demande si l'action des rayons X sur le sang par exemple n'a pas mis en liberté des substances capables d'arrêter la croissance des tumeurs. Il convient de rapprocher cette hypothèse de certaines expériences qui ont été conduites sur des êtres unicellulaires : on a irradié des milieux de cultures avant l'ensemencement de cultures de microbes et de protistes dans l'idée de modifier la croissance de ces dernières. TAYLOR, THOMAS et BROWN opérant sur un protiste *Colpidium Campylum* constate que l'irradiation préalable de différents milieux les rend toxiques pour ce protiste. A la vérité des cas aussi particuliers ne sauraient servir utilement à expliquer les phénomènes observés chez l'homme : dans cette expérience l'action toxique serait due à la formation d'eau oxygénée en excès.

Il existe aussi dans cet ordre d'idée des expériences négatives : c'est le cas de celles de ASCHKINASS et CASPARI, qui utilisent des cultures de *Bacillus Prodigiosus* et qui tentent de modifier préalablement le milieu de culture par l'irradiation au radium.

Mais d'autres expériences portant sur l'œuf de poule pouvaient paraître d'une portée plus générale; il s'agit ici des rayons gamma du radium. SCHWARTZ ayant soumis des œufs à ces radiations et constaté la mort de certains éléments cellulaires, attribua cette atteinte à la choline que les radiations libéraient de la lécithine par hydrolyse. Cette théorie a eu un grand succès au début du siècle. Plusieurs auteurs pensaient reproduire par des injections de choline les lésions caractéristiques des irradiations. Aujourd'hui cette théorie est abandonnée. Cependant elle a reparu sous la forme de la conception de CASPARI : les tissus irradiés mettraient en liberté des substances particulières, des « nécrohormones », qui permettraient d'expliquer les actions à distance et les effets tardifs des radiations.

Chez les organismes supérieurs on a invoqué la libé-

ration d'une « leucotoxine » qui proviendrait de la destruction des leucocytes par l'irradiation (HALBER et LIN-SER). Plus récemment HOLZKNECHT attribue certaines actions générales des rayons X aux ferments leucocytaires qu'ils mettraient en liberté.

CHAPITRE VI.

ROLE DU TISSU CONJONCTIF DANS CETTE ACTION INDIRECTE

Les faits et les hypothèses que nous venons de rappeler concernent principalement l'action indirecte qui se fait à distance et dont seraient chargées certaines substances spécifiques libérées par les tissus sous l'influence des rayons X. Mais l'action locale elle-même a pu être attribuée à l'effet de certaines substances chimiques, et dans ce cas c'est le tissu conjonctif qui interviendrait.

Des constatations anciennes d'histologie avaient montré que la régression d'une tumeur maligne irradiée n'est pas seulement le fait de la dégénérescence primitive des cellules néoplasiques, mais aussi est due à une réaction de la trame lympho-conjonctive (DOMINICI, CLUNET et MARCAT). On connaît les travaux de MURPHY, qui tendent à montrer la part que joue le tissu conjonctif dans la régression des tumeurs sous l'influence des radiations : cet auteur utilise les tumeurs spontanées de la souris, qui sont particulièrement sensibles aux radiations. MURPHY apporte des expériences d'irradiation suivie de greffe et montre qu'une tumeur ainsi traitée se comporte comme si elle n'avait pas été irradiée. Il admet que les radiations agissent par l'intermédiaire d'un processus d'immunité locale contre la cellule cancéreuse, comme par exemple un afflux leucocytaire dans la région irradiée.

Les théories de REGAUD et de ROUSSY doivent prendre

place dans ce chapitre puisqu'elles font intervenir le tissu conjonctif. Selon la théorie de REGAUD une substance toxique proviendrait du tissu conjonctif normal sous l'influence des rayons X; ce corps serait formé au dépens de la substance collagène. Elle agirait sur les cellules cancéreuses et serait responsable pour une part des lésions observées. Le rôle du tissu conjonctif serait ainsi double : il renforcerait les réactions de défense par la libération de cette substance; il faciliterait en outre la radionécrose aseptique. OPITZ émet une opinion conforme à la théorie de REGAUD après avoir constaté que le tissu conjonctif se montre plus radiosensible que les cellules cancéreuses qu'il englobe. Cette conclusion résulte des constatations histologiques de l'auteur : il admet qu'une substance de défense serait libérée par le tissu conjonctif et irait provoquer les lésions des cellules cancéreuses. DUSTIN accepte cette façon d'imaginer le processus de guérison des tumeurs sous l'influence des rayons X et il ne manque pas de rapprocher le mode d'action des rayons X et celui des substances caryo-clastiques.

Enfin il faut rappeler la théorie de ROUSSY, dite de la stroma-réaction, qui est inspirée par des constatations histologiques : c'est toujours le tissu conjonctif qui se montrerait principalement sensible aux rayons X. Il présente sous leur influence une réaction inflammatoire et celle-ci entraîne éventuellement la mort des cellules cancéreuses. Ainsi le degré de réaction du stroma à la suite d'une irradiation permet de porter un pronostic sur l'évolution ultérieure de la maladie.

Pour TAKAHASHI (1930) enfin il s'agit toujours d'une action prédominante sur le tissu conjonctif, mais selon cet auteur l'effet des rayons se manifesterait surtout sur les capillaires, et l'on sait en effet que l'endothélium des capillaires se montre particulièrement sensible aux irradiations. C'est au niveau de la paroi capillaire qu'il faudrait alors chercher l'origine de l'action indirecte.

CHAPITRE VII.

CRITIQUE DES THEORIES CONCERNANT L'ACTION INDIRECTE DES RAYONS X

Il semble qu'en pratique, dans les conditions actuelles de la radiothérapie, il ne faudrait pas exagérer l'importance de cette action indirecte.

Ce qui est certain c'est que l'action directe existe. Il est inutile pour le démontrer de rappeler les nombreuses expériences qui portent sur des organismes unicellulaires isolés et qui montrent comment les radiations peuvent agir *in vitro*. En fait la plupart des auteurs aujourd'hui admettent qu'il en est de même sur un organisme complexe et ils négligent l'action indirecte. L'existence d'une telle action font remarquer REGAUD et LACASSAGNE, qu'elle intervienne par le moyen d'une substance toxique agissant ou à distance ou localement, ou par tout autre modification du terrain, n'est fondée que sur des interprétations reposant peut-être sur des erreurs expérimentales. Ainsi il est difficile de protéger rigoureusement certaines régions contre toute radiation; lorsque l'on y parvient on constate que les tumeurs se trouvant dans un territoire parfaitement protégé ne subissent aucune modification malgré l'irradiation des territoires voisins même étendus. D'autres part, JOLLY et FERROUX ont montré que le ganglion poplité du lapin reste parfaitement intact si on irradie fortement la plus grande partie du

corps de l'animal, à la condition de protéger complètement ce ganglion.

Enfin nous avons déjà rappelé les expériences négatives de circulation croisée dues à FERROUX, GAYET et JOLLY. Les recherches de FISCHER-WASELS et HOLFELDER sur l'action à distance d'une irradiation du foie ont été également négatives. Les expériences de MURPHY elles-mêmes sont sujettes à certaines critiques : LACASSAGNE et SAMSSONOV reprenant les expériences de MURPHY, avec MAISIN et STURM ne peuvent confirmer les résultats de ces auteurs. Le plus souvent, les greffes faites en territoire irradié ont pris, alors que les tumeurs irradiées puis transplantées en territoire sain ne prennent généralement pas.

ROFFO avait cru apporter un fait en faveur de l'action indirecte : des fragments explantés de myocarde, de tissu conjonctif de poulet et de fibrosarcome de rat qui ont subi une irradiation croissent aussi activement que les cultures témoins. Mais LACASSAGNE et GRICOUROFF ont repris ces expériences en les généralisant : ils ont utilisé des organes constitués d'espèce cellulaire de radiosensibilité très différente (thymus, rate, ganglion, lymphatique et moelle osseuse de lapin nouveau-né). Ils ont pu vérifier in vitro les différences de radiosensibilité qui avaient été déterminées pour ces tissus in vivo et ils apportent ainsi un argument en faveur de l'action directe.

En réalité, il ne s'agit pas de contester la réalité de cette action directe : on peut la considérer comme un fait établi. Mais la question est de savoir s'il existe aussi une action indirecte et quelle est son importance. Avec P. REISS nous concluerons en rappelant que les éléments du tissu conjonctif sont certainement doués d'une radiosensibilité et c'est cette propriété qui serait la base des actions indirectes telles qu'elles ont été admises par REGAUD et ROUSSY notamment.

D'autre part, il est indiscutable, ainsi que nous l'avons vu, que le milieu intérieur subit des variations impor-

lantes sous l'action des rayons X; il est difficile de savoir si elles sont primitives ou secondaires à une action directe sur les cellules. Mais quoi qu'il en soit il paraît possible que ces modifications du milieu intérieur réagissent sur les éléments cellulaires et favorisent la radio-lésion. Sans doute l'action indirecte, si elle existe, doit avoir une importance secondaire dans les conditions habituelles de la radiothérapie. Cependant il paraît vraisemblable que les doses suffisamment élevées agissant sur des territoires richement vascularisés ou abondamment pourvu de tissu conjonctif soient capables de faire apparaître à côté de l'action directe, une action indirecte aussi importante.

CHAPITRE VIII.

LES CONDITIONS DE MILIEUX ET L'ACTION DES RAYONS X ACTION DE LA TEMPERATURE

Nous venons de démontrer quelle est l'action des rayons X sur le milieu intérieur et comment cette action a pu être interprétée dans le traitement des tumeurs par la radiothérapie. Nous allons examiner maintenant de quelles manières les conditions du milieu sont capables à leur tour de modifier l'action des rayons X.

Au début de cette rapide étude doit se placer l'action de la température sur la radiosensibilité. Il faut distinguer la lésion élémentaire et ses conséquences. Il semble bien que le rôle de la température soit à peu près nul sur la lésion élémentaire : telle est la conclusion à laquelle aboutissent divers expérimentateurs comme COXELLA qui irradie des œufs de poissons, PETRY et Mme LALLEMAND, qui étudient les modifications apportées à la germination du blé et de la lentille. Par contre, l'action de la température serait plus manifeste sur les phénomènes secondaires de la radiolésion : c'est ainsi qu'il faut expliquer les expériences de DOGNON sur les œufs d'ascaris en fonction de la température.

En pratique, malgré l'insuffisance des bases expérimentales, certains thérapeutes ont tenté de sensibiliser les tissus aux rayons X en élevant leur température. La dia-

thermie a été utilisée à cet effet. En 1907, RIVIÈRE préconisa pour la première fois la chaleur comme adjuvant de la radiothérapie des tumeurs. C'est un fait que certains organes sont plus sensibles aux rayons X, s'ils sont irradiés au cours d'une séance de diathermie : BEHRING et MEYER l'ont montré sur le testicule du lapin. Divers auteurs recommandent ainsi de faire précéder ou accompagner les séances de radiothérapie d'une application de diathermie sur la région à traiter. Plus récemment, l'ultradiathermie à ondes courtes dont l'application est plus commode, a été recommandée à cet effet par RECHOU, WANGERMEZ, HALPHEN, AUCLAIR et DAUSSET (1933). Il semble en effet que dans ces conditions certains tissus tels que la peau, se montrent plus radiosensibles. Ce fait a une certaine importance pratique, mais du point de vue physique il est assez difficile à interpréter : il ne s'agit pas d'une simple action physique de la température sur l'action des rayons X; mais il faut se rappeler que toute élévation thermique provoque un certain degré de vasodilatation, et que cette vasodilatation de la peau notamment accroît la radiosensibilité.

Pour résumer cette action de la température sur l'effet des rayons X, nous pouvons dire que cette action paraît nulle sur la radiolésion primitive lorsqu'aucun phénomène connexe n'intervient. Par contre, la vasodilatation de la peau que provoque l'élévation thermique favorise nettement sa radiosensibilité. Enfin l'élévation de température peut favoriser les phénomènes secondaires des rayons X.

CHAPITRE IX.

INFLUENCE DU MILIEU INTERIEUR SUR LA RADIOSENSIBILITE DES TISSUS

Nous avons examiné précédemment les diverses hypothèses concernant le rôle du milieu intérieur dans la genèse d'une action indirecte des rayons X. Quelle que soit la valeur de ces hypothèses, un fait demeure, c'est que le milieu intérieur est capable d'accroître la radiosensibilité des tissus; et c'est sous cet aspect que nous voudrions exposer ici cette question.

Il convient tout d'abord de rappeler les très belles expériences de SCHUBERT. Cet auteur détermine la dose de rayons X qui est mortelle à coup sûr pour les tissus de l'embryon de poulet. La même dose est inefficace lorsqu'elle est appliquée à des tissus d'embryon de poulet cultivés in vitro. C'est d'ailleurs un fait général qui a reçu de nombreuses confirmations : pour tuer telles cellules en place dans l'organisme il faut en général des doses cinquante à cent fois moins fortes que pour les tuer lorsqu'elles se trouvent séparées de leur milieu intérieur, et cultivées in vitro : elles exigent alors des doses qui se trouvent être du même ordre de grandeur que celles qui sont nécessaires pour tuer des microorganismes en culture. Les expériences de SCHUBERT permettent de situer dans le temps le rôle que joue le milieu intérieur. L'implantation d'un cœur d'embryon de poulet immédia-

lement après son irradiation in situ donne une culture parfaitement normale. Mais qu'on laisse passer deux heures entre l'irradiation et l'explantation, la croissance de la culture sera partiellement inhibée. Si le délai atteint trois heures, l'inhibition de la culture est complète. Telle est donc l'action du milieu intérieur.

On connaît aussi le rôle de certaines de ses modifications. UHLMANN en 1933, ayant soumis des lapins à un régime acidogène composé surtout d'avoine, constata que la radiosensibilité des bulbes pileux avait augmenté et que la dose nécessaire à l'épilation était plus basse. Enfin, quelques conditions hormonales ont été envisagées : ELLINGER montre que la thyroïdectomie ralentit les réactions cutanées déterminées par un rayonnement de dureté moyenne. Au contraire, une injection de thyroxine accélère le cycle de ces réactions. VOLTZ a pu conseiller de faire d'abord une irradiation de l'hypophyse avant de soumettre à la radiothérapie les tumeurs génitales de la femme.

Quoi qu'il en soit, il est assurément difficile de dire de quelle manière le milieu intervient sur la radio-sensibilité des tissus; il semble qu'il n'intervient pas dans la production de la radiolésion immédiate de la cellule même; on ne sait si la lésion caractéristique se produit d'abord dans le milieu pour réagir ensuite sur la cellule, ou bien si la lésion cellulaire a besoin pour s'accomplir de certaines conditions de milieu. Mais ce qui importe c'est que cette action du milieu intérieur existe et que l'on espère, en le modifiant de certaines manières, accroître la radiosensibilité de certaines lésions.

CHAPITRE X.

MODIFICATION DE LA RADIOSENSIBILITE PAR UNE IRRADIATION ANTERIEURE

Il y a une modification de la radiosensibilité par les conditions de terrain qui présente une très grande importance pratique : une tumeur cancéreuse qui a subi une première irradiation peut devenir plus résistante aux irradiations ultérieures. Les premières constatations de cet ordre remontent à 1914 (DELBET, REGAUD et NOGIER) : les auteurs parlent de « vaccination », « d'autoimmunisation » contre les rayons X.

Le phénomène paraît très complexe. Nous avons vu précédemment l'importance qu'il faut accorder au tissu conjonctif dans la régression des tumeurs sous l'influence des rayons X. Cette importance résulte notamment des travaux de RUBENS-DUVAL en 1914. Pour ROUSSY, il y aurait radio-résistance lorsque les irradiations antérieures ont altéré le stroma conjonctivo-vasculaire. Le pouvoir du tissu conjonctif d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses semble avoir disparu. REGAUD fait intervenir le stroma pour expliquer la radiorésistance acquise, mais son interprétation est sensiblement différente. Pour cet auteur, chaque irradiation aurait pour conséquence la libération à partir du stroma, d'une substance qui serait douée d'un pouvoir toxique pour les cellules cancéreuses. La radiorésistance acquise viendrait d'un épuisement de cette substance. « Le complexe collagène d'où elle pro-

viendrait ne serait pas susceptible de reconstitution ou ne se reconstitueraît qu'avec une extrême lenteur, d'où épuisement de l'effet cytotoxique déclenché par le rayonnement. » Le phénomène est surtout marqué en pratique dans le cas des tumeurs malignes et plus particulièrement pour les épithéliomas spinocellulaires. Mais quoi qu'il soit très variable selon la nature des cellules irradiées, il présente un caractère de généralité et a pu être l'objet d'études expérimentales de la part de Mme LALLEMAND, qui l'étudia sur la germination des graines. Les expériences consistent à faire subir aux graines deux irradiations successives : la seconde qui est faite toujours à la même dose est moins efficace si la première dose est élevée. La lésion après fractionnement des doses est toujours moindre, et la plus grande protection s'obtient si la première dose est à peu près le quart de la dose totale. L'intervalle entre les deux doses joue également un rôle : l'intervalle optimum pour la protection est de trois heures. L'effet protecteur se trouve plus élevé si pendant cette période intercalaire la température de la plante est élevée. Cet effet peut être nul au contraire si cette température est abaissée. Il est difficile d'apporter une explication satisfaisante à ce phénomène qui semble extrêmement complexe. Cependant on peut conclure d'une manière générale qu'une première irradiation modifie le terrain pendant un certain temps de manière que les résultats d'une seconde irradiation sont souvent beaucoup moins marqués que ceux de la première. Mais les seules hypothèses qui permettent de rendre compte des faits actuellement impliquent une action indirecte des rayons.

CHAPITRE XI.

CONCLUSION

I. — A côté des actions locales des rayons X sur les cellules irradiées, il existe une action locale qui porte sur les conditions de milieu. Elle se manifeste selon les cas par un effet à distance ou par un effet retardé.

II. — Le « mal des rayons » qui est l'une des manifestations de cette action générale traduit cliniquement toute une série de modifications du milieu intérieur. La plus précoce, la leucopénie, donne en pratique le signal d'alarme.

III. — L'action indirecte sur les tumeurs est l'une des manifestations de cette action retardée, exigeant un certain délai pour s'exercer. On a invoqué pour l'expliquer une modification du sang ou des tissus conjonctifs par les rayons; des substances toxiques seraient ainsi libérées. Cette action indirecte, peut-être de faible valeur dans les conditions habituelles de radiothérapie, existe de façon indéniable, et c'est là un fait d'une grande portée théorique.

IV. — Les conditions générales de milieu, à leur tour, modifient l'action des rayons X. Ainsi une élévation de température semble capable d'accroître la radiosensibilité de certains tissus. Cette action qui ne semble pas s'expliquer par de simples considérations physiques est peut-être la conséquence de la vasodilatation thermique.

V. — Enfin une première irradiation modifie elle-même le terrain, de sorte qu'une irradiation ultérieure sera moins efficace. Cette « radiophylaxie », dont l'explication théorique fait intervenir une action indirecte des rayons a une grande importance pratique, tantôt en limitant l'efficacité d'un traitement, tantôt en s'opposant à la constitution de radiations.

Vu, le Doyen :
BAUDOUIN

Vu, le Président de Thèse :
H. BENARD

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris :
GIDEL.

BIBLIOGRAPHIE

Mme LABORDE. — Journal de Radiologie, 1924, T. 8.

— Thèse de Sciences, Strasbourg, 1929.

KUHLMANN-STRAHLENDER. — 1925, T. 19, p. 817-884.

REDING. — Le terrain cancéreux et cancérisable. Masson, 1932.

AUBERTIN. — Le Monde Médical, 1932, T. 42, p. 555.

DUVOIR. — Le Monde Médical, 1933, T. 43, p. 744.

REGAUD. — Bulletin de l'Académie de Médecine, 1924, T. 91, p. 604.

ROUSSY, LABORDE, LEROUX, PEYRE. — Association française pour l'étude du cancer, 1923, T. 12, p. 8.

REGAUD et LACASSAGNE. — Radiophysiologie et radiothérapie, 1927, Paris.

AUDITA et PIFFAUT. — Compte rendu de la Société de Biologie, 1943, T. 116, p. 1270.

AUGLAIR et DAUSSET. — Revue d'actinologie, 1933, T. 9, p. 387.

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION	13
L'ACTION GÉNÉRALE DES RAYONS X EN CLINIQUE	15
MODIFICATIONS DES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG	17
MODIFICATIONS DU PLASMA SANGUIN	19
ACTION INDIRECTE DES RAYONS X SUR LES TUMEURS .	23
ROLE DU TISSU CONJONCTIF DANS CETTE ACTION INDI- RECTE	27
CRITIQUE DES THÉORIES CONCERNANT L'ACTION INDI- RECTE DES RAYONS X.	29
CONDITIONS DE MILIEUX ET ACTION DES RAYONS X..	33
ACTION DE LA TEMPÉRATURE	33
INFLUENCE DU MILIEU INTÉRIEUR SUR LA RADIOSENSI- BILITÉ DES TISSUS	35
MODIFICATION DE LA RADIOSENSIBILITÉ PAR UNE IRR- DIATION ANTÉREURE	37
CONCLUSION	39
BIBLIOGRAPHIE	41

